Aus der Abteilung für Klinische Immunologie und Asthma
Poliklinik der Freien Universität Berlin, Fachbereich 3, WE 15
Leitender Arzt: Prof. Dr. Gert Kunkel

DAS VERHALTEN EINES PROTEINASENIN-HIBITORS IM MENSCHLICHEN NASENSEKRET BEI DER GANZJÄHRIGEN ALLERGISCHEN RHINITIS (HAUSSTAUBALLERGIE)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jürgen Dölling
aus Berlin

1978

Aus der Abteilung für Klinische Immunologie und Asthma
Poliklinik der Freien Universität Berlin, Fachbereich 3, WE 15
Leitender Arzt: Prof. Dr. Gert Kunkel

Das Verhalten eines Proteinaseninhibitors im Menschlichen Nasensekret bei der ganzjährigen allergischen Rhinitis (Hausstauballergie)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jürgen Dölling
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. Gert Kunkel
Korreferent: Prof. Dr. F. Klaschka

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 6.2.1978

Meinem Vater gewidmet

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1 Generelle Bedeutung der Proteinaseninhibitoren ... 4
1.2 Bisher vorliegende Untersuchungen 5

2. Ziel der Untersuchung 10

3. Krankengut und Untersuchungsgang 11

3.1 Krankengut 11
3.2 Patientenkollektiv 12
3.3 Untersuchungsgang 14

3.3.1 Allergologische Diagnostik 14
3.3.2 Sekretgewinnung 14
3.3.3 Inhibitorbestimmung 15
3.3.4 Proteinbestimmung 16

4. Statistische Auswertung 17

5. Ergebnisse 19

6. Besprechung der Ergebnisse 29

7. Zusammenfassung 34

8. Literaturverzeichnis 35

9. Lebenslauf 38

1 Einleitung

1.1 Generelle Bedeutung der Proteinaseninhibitoren

Im menschlichen Plasma finden sich Proteine, die isoliert keine definierte Funktion haben und erst durch die Reaktion mit einem oder mehreren Plasmafaktoren aktiviert werden. Die Endprodukte dieser oft kettenförmig ablaufenden Reaktionen bezeichnet man als Enzyme. Als übergreifenden Regelmechanismus dieser Abläufe enthält das Plasma andere, das jeweilige Enzym bindende oder neutralisierende Faktoren; diese werden im allgemeinen als Proteinaseninhibitoren bezeichnet. Damit werden im Normalfall die Enzymreaktionen den biologischen Anforderungen angepaßt.
Aus dem menschlichen Blutplasma lassen sich bis heute sicher sechs verschiedene Proteinaseninhibitoren isolieren:

1. alpha$_1$-Antitrypsin(alpha$_1$-AT) MW* : 54.000
2. alpha$_2$-Macroglobulin(alpha$_2$-M) MW : 820.000
3. alpha$_1$-Antichymotrypsin(alpha$_1$-X) MW : 69.000
4. Antithrombin III(AT III) MW : 65.000
5. inter-alpha-Trypsininhibitor(Ialpha I) MW : 16.000
6. C$_1$-Inaktivator(C$_1$-INA) MW : 104.000

Alle Inhibitoren sind Glycoproteide, die in der Elektrophorese eine charakteristische, inhibitorspezifische Wanderungsgeschwindigkeit aufweisen. Diese wiederum ist von der Größe des jeweiligen Molekulargewichtes abhängig.

1. Alpha$_1$-AT ist der anteilmäßig größte und polyvalenteste Inhibitor des Humanplasmas.HEIMBURGER (7) isolierte ihn im Jahre 1955. Das alpha$_1$-AT hemmt Trypsin, Chymotrypsin, Elastase, Pankreaskallikrein und Plasmin, es steuert damit die proteolytische Aktivität der vom Pankreas gebildeten Verdauungsenzyme

* MW = Molekulargewicht

(Trypsin, Chymotrypsin, Elastase). Das Pankreaskallikrein, das an der Bildung der Kinine beteiligt ist, wird ebenfalls reguliert. Durch Hemmung des Plasmins greift es darüberhinaus in die komplexen Vorgänge der Blutgerinnung und der Fibrinolyse ein.

2. Das 1954 isolierte alpha$_2$-M [BROWN (3)] ist der Inhibitor mit dem höchsten Molekulargewicht. Er ist ebenfalls polyvalent, sein Hemmspektrum umfaßt Trypsin, Chymotrypsin, Elastase und Plasmin; im Gegensatz zum alpha$_1$-AT wird nicht das Pankreas-Kallikrein, sondern das in gleicher Weise wirkende Plasma-Kallikrein sowie zusätzlich Thrombin gehemmt.

3. Das alpha$_1$-X ist der Inhibitor mit der größten Spezifität [HEIMBURGER (8)]. Die Hemmwirkung richtet sich nur gegen Chymotrypsin.

4. Das von ABILDGAARD (1) isolierte AT-III hemmt spezifisch Thrombin.

5. Auch der I-alpha-I ist hochspezifisch und hemmt lediglich Trypsin [HEIDE (6)].

6. Der C_1-INA ist wiederum ein polyvalenter Hemmstoff, der 1969 identifiziert und charakterisiert wurde [PENSKY (18)]. Das Hemmspektrum umfaßt Plasmin, Kallikrein und die C_1-Esterase, ein Enzym des Fettstoffwechsels.

1.2 Bisher vorliegende Untersuchungen

Im Nasensekret des Menschen stellten HAENDLE und WERLE (9) eine starke Hemmwirkung gegen Trypsin und Chymotrypsin fest. Es gelang die Anreicherung und nähere Charakterisierung des gefundenen Hemmstoffes.

Der Inhibitor ist säurestabil und niedermolekular bei einem Molekulargewicht von etwa 13.000. Das Hemmspektrum umfaßt Tryp-

sin, Chymotrypsin, Pronase P sowie Leukozytenproteasen. Es handelt sich um einen sogenannten Lysininhibitor, das heißt, die inhibitorische Aktivität wird durch drei aktive, spezifische Zentren repräsentiert, die jeweils aus definierten Lysinresten bestehen. Die Hemmbezirke des Inhibitormoleküls lagern sich an das aktive Zentrum des jeweiligen Enzyms an und hemmen so die proteolytische Aktivität. Es bildet sich ein inaktiver Enzym-Inhibitorkomplex im Molverhältnis 1 : 1 beim Trypsin, bzw. 2 : 1 beim Chymotrypsin. Diese Bindung ist reversibel. Der im Durchschnitt gefundene Inhibitorspiegel liegt bei 17 ImU/mg sezernierten Proteins. (1 ImU ist definitionsgemäß die Inhibitormenge, die die proteolytische Wirkung von 1 µg Trypsin aufhebt).

Eine Identität mit im Blut vorkommenden Inhibitoren konnte immunologisch ausgeschlossen werden, als Bildungsort muß also die Nasenschleimhaut selbst angesehen werden.

REICHERT und HOCHSTRASSER (19) wiesen das Verhalten dieses spezifischen Proteinaseninhibitors im Nasensekret im Verlauf verschiedener entzündlicher Rhinopathien nach. Dabei fanden sich charakteristische Veränderungen des Hemmstoffspiegels im Ablauf der Erkrankungen. Zu Beginn eines Infektes erfolgte zunächst ein steiler Abfall der Konzentration, der auch mit dem klinischen Bild übereinstimmte. Mit dem Abklingen der Beschwerden erreichte auch der Inhibitor wieder seinen normalen Wert. Erkrankungsfälle, die auch unter der Therapie nicht ausheilten, zeigten einen dauerhaft erniedrigten Inhibitorspiegel im Nasensekret. Der Hemmstoffabfall entsteht durch die Reaktion mit den bei einer entzündlichen Rhinopathie massenhaft anfallenden proteolytischen Enzymen aus zerfallenden Leukozyten. In der Heilungsphase entfallen diese, sodaß der Inhibitor nicht mehr abgebunden wird und sich der Spiegel normalisiert. Man darf deshalb annehmen, daß die Funktion des Sekretinhibitors darin besteht, das Flimmerepithel des Nasen- und Nasennebenhöhlenbereiches vor proteolytischen Enzymen zu schützen.

Weitergehende Untersuchungen wurden an Ozaenakranken vorgenommen [REICHERT et al (20)]. Der Mittelwert des Inhibitors fand sich bei den untersuchten Patienten unter 1 ImU/mg sezernierten Proteins. Eine Hemmwirkung bei leukozytär bedingten Prozessen liegt deshalb nicht mehr vor. Aus diesem Grunde zeigte sich bei allen Erkrankten eine, wenn auch unterschiedliche, proteolytische Aktivität, die durch Inhibitor aus normalem Nasensekret jedoch hemmbar war. Ob und wie sich aus diesen Erkenntnissen therapeutische Konsequenzen ergeben ist bis heute rein spekulativ, in jedem Fall ist es ein vielversprechender Ansatzpunkt.

Auf Grund der Auskleidung des gesamten Bronchialbaumes mit einem sezernierenden Flimmerepithel lag die Vermutung nahe, daß sich in diesem System ein ähnlicher Hemmstoff nachweisen läßt. Die schon seit längerer Zeit bekannte, antiproteolytische Aktivität des Bronchialsekretes wurde bisher allein dem Vorhandensein von alpha$_1$-AT zugeschrieben. Tatsächlich wurde ein Hemmstoff mit den gleichen Eigenschaften wie der des Nasensekretes nachgewiesen [HOCHSTRASSER et al. (10)], und es wurde der Beweis erbracht, daß seine antiproteolytische Aktivität 70 % ausmacht, während auf das alpha$_1$-AT lediglich die restlichen 30 % entfallen [REICHERT (21)].

Die Bedeutung der Inhibitoren für die Atemwege wurde 1963 durch Untersuchungen von LAURELL und ERIKSSON (17) deutlich. Es wurde festgestellt, daß der homozygot vererbbare Mangel an alpha$_1$-AT eine häufige Ursache für ein primäres, panlobuläres Lungenemphysem ist [BRISCOE (2), (17)].
Bei einer Reihenuntersuchung wies HAAS (5) bei drei von 222 an einer respiratorischen Insuffizienz leidenden Patienten einen Mangel an alpha$_1$-AT nach, wonach auf 10.000 Patienten mit Atheminsuffizienz immerhin 135 mit einem Mangelsyndrom kommen. Betrachtet man nur die Fälle eines primären Emphysems, so erhöht sich das Verhältnis sogar auf 3:35.

Die natürlichen Inhibitoren des Respirationstraktes besitzen nur eine begrenzte Spezifität gegen Proteasen. So wurde bei der Untersuchung der Hemmbarkeit der Proteasen aus Pseudomonas aeruginosa [HOCHSTRASSER (11)] festgestellt, daß die üblichen Trypsininhibitoren keine Hemmwirkung zeigen. Dadurch erklärt sich auch das Nebeneinander inhibitorischer und proteolytischer Aktivitäten bei obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Beim Erwachsenen manifestiert sich der alpha$_1$-AT-Mangel gehäuft in einem panlobulären, primären Lungenemphysem (17, 2, 5), während dagegen homozygote Genträger im Kleinkindalter Zeichen einer progredienten Lebercirrhose mit Ikterus und Cholestase zeigen. SHARP (22) beschreibt diese Veränderungen bei Kindern aus 13 verschiedenen Familien mit alpha$_1$-AT-Mangel. Dabei wurde eine massive Anhäufung von alpha$_1$-AT im rauhen endoplasmatischen Reticulum gefunden und als ein dem genetischen Defekt naheliegendes Phänomen gedeutet. Auch für kongenitale, extrahepatische Gallengangsobstruktionen könnte der alpha$_1$-AT-Mangel eine Ursache sein. Ein so gelagerter Fall eines zwei Monate alten Säuglings mit genetischem Defekt wird von CHRISTEN und HALSBAND (4) beschrieben. Ein zufälliges Zusammentreffen erscheint nach den Untersuchungen von SHARP (22) unwahrscheinlich.

Aus neuerer Zeit liegen jetzt auch Beobachtungen über eine hepatische und pulmonale Manifestation im Kindesalter vor. So wurden bei einem Kleinkind mit homozygotem alpha$_1$-AT-Mangel, das postpartal eine progradiente biliäre Cirrhose entwickelte, schon im zweiten Lebensjahr die Symptome eines Lungenemphysems deutlich [KAISER et al. (16)].

Ein weiterer, interessanter Gedanke war, den niedermolekularen, säurestabilen Inhibitor als schleimhautspezifisch anzusehen. Unter dieser Vorstellung wurde die Darmschleimhaut des Menschen und des Hundes auf das Vorhandensein dieses Hemmstoffes untersucht.

Aus der Darmmucosa menschlicher Colonresektionspräparate wurde ein Inhibitor isoliert, der Trypsin, Chymotrypsin sowie leukozytäre Proteasen hemmt. Der Hemmtyp ist mit dem oben beschriebenen identisch, jedoch steht der Nachweis der Identität mit den Sekretinhibitoren der oberen Luftwege noch aus [(HOCHSTRASSER et al. (12)].

Auch aus nativem Humanplasma wurden zwei Inhibitoren mit einem Molekulargewicht von 22.000 und 44.000 isoliert [HOCHSTRASSER et al (13)]. Bei ihnen besteht eine Kreuzresistenz untereinander und mit alpha$_1$-AT. Trotz dieser immunologischen Verwandtschaft kann man jedoch annehmen, daß sie selbständige Plasmabestandteile sind. Die Antigeneigenschaften und reaktiven Zentren entsprechen denen der Inhibitoren der oberen Luftwege. Eine Identität miteinander besteht jedoch nicht.

Aus Harn wurden ebenfalls zwei Inhibitoren isoliert, die in ihrer Aminosäurensequenz, im Molekulargewicht und in den immunologischen Eingenschaften den säurestabilen, niedermolekularen Plasmainhibitoren gleichen. Da die Identität der Plasmainhibitoren mit den Harninhibitoren sehr wahrscheinlich ist, nimmt man an, daß sie trotz des relativ hohen Molekulargewichtes glomerulär filtriert werden. Der mittlere Inhibitorgehalt liegt bei nierengesunden Patienten bei ca. 9 ImU/ml Harn. Die durchschnittliche Tagesausscheidung beträgt ca. 10.000 ImU. Bei der Untersuchung des Plasmainhibitorverhaltens bei Patienten mit Nephropathien verschiedener Genese [HOCHSTRASSER et al (14)], fand man in allen Fällen einen deutlichen Inhibitoranstieg. Interessanterweise auch in den Fällen, bei denen das bestimmte Serumkreatinin im oberen Normbereich lag. Auf diesem Wege wäre eine Frühdiagnostik von Nierenfunktionsstörungen denkbar. Diese Ergebnisse führten zu der Überlegung, diese Methode zur Funktionskontrolle transplantierter Nieren heranzuziehen [HOCHSTRASSER et al (15)]. An bisher 9 Patienten wurde diese Kontrolle durchgeführt. Die Funk-

tionsaufnahme des Transplantates kündigte sich durch einen rapiden Abfall der Inhibitorkonzentration im Serum und eine massive Ausscheidung im Harn bei noch erhöhter Kreatininkonzentration an. Umgekehrt steigt bei einer Abstoßungskrise primär der Serum-inhibitorgehalt an, bevor das Kreatinin mit einer Latenzzeit von 24–48 Stunden folgt. Damit gewinnt man für ein frühzeitiges therapeutisches Eingreifen wertvolle Zeit und für die klinische Überwachung einen weiteren, wichtigen Parameter neben den bisher üblichen laborchemischen Untersuchungen.

Aus diesen Befunden wird die große Bedeutung der Reaktionssysteme Enzym-Proteinaseninhibitor für die verschiedenen Organsysteme und ihre Abwehrmechanismen ersichtlich. Besondere Bedeutung kann daher unter Umständen in Zukunft den Bestimmungen von Inhibitorkonzentrationen im Serum, Urin oder Sekreten zur Verlaufsbeobachtung bestimmter Krankheitsbilder zukommen. Darüberhinaus wäre auch die Möglichkeit denkbar, sowohl eine diagnostische als auch prognostische Beurteilung einzelner Krankheitsbilder zu erreichen.

2 Ziel der Untersuchung

Auf Grund der Erkenntnisse aus den Untersuchungen des Inhibitorverhaltens bei infektiven Rhinopathien [(19) REICHERT et al] erschien es sinnvoll, dieses bei der allergischen Rhinitis zu untersuchen. Die ganzjährige, allergische Rhinitis stellt im Gegensatz zur Pollinosis einen chronischen Prozeß dar, denn die Schleimhaut ist zwar einer in ihrer Intensität wechselnden, aber das ganze Jahr über kaum jemals auf Null sinkenden Antigenexposition ausgesetzt. Nicht selten kommt es auf der chronisch irritierten Nasenschleimhaut des Allergikers dann zu Superinfektionen und letztlich wahrscheinlich auch zu trophischen Störungen. Deshalb war es interessant zu prüfen, ob im Verlauf eines solchen Krankheitsprozesses ebenfalls erniedrigte Inhibitorkonzentrationen wie bei den chronischen Infektrhinopathien [REICHERT et al (19), REICHERT

u. HOCHSTRASSER (20)] auftreten, ob sich Anzeichen für ein defektes Abwehrsystem finden und ob sich die ganzjährige allergische Rhinitis in biochemisch differente Untergruppen unterteilen läßt. Darüber hinaus wäre hypothetisch denkbar, daß das Hemmspektrum des Inhibitors auch die Bradykininbildung beeinflußt; nämlich daß es im Rahmen der allergischen Sofortreaktion aufgrund erniedrigter Inhibitorkonzentrationen zu einer vermehrten Bradykininbildung aus Kininogen kommen könnte. Um Aufschluß über die genannten Fragestellungen zu erhalten, wurde der Inhibitorgehalt an der ruhenden und der massiv antigenexponierten Nasenschleimhaut untersucht und verglichen. Die Auswertung erfolgte unter Berücksichtigung des Lebensalters, der Krankheitsdauer und des Sensibilisierungsgrades.

3 Krankengut und Untersuchungsgang

3.1 Krankengut

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 57 Patienten, 35 weiblichen (Durchschnittsalter 31 J.) und 22 männlichen (Durchschnittsalter 40 J.), mit einer allergologisch sicher nachgewiesenen Hausstauballergie durchgeführt. Bei 35 Patienten bestand eine Rhinitis, bei 22 eine Kombination von Rhinitis und Asthma bronchiale. (Tab. 1) Das Kontrollkollektiv bestand aus 9 männlichen und 11 weiblichen, nasengesunden Probanden mit einem Durchschnittsalter von 32 Jahren, so daß eine gute Vergleichbarkeit der Kollektive gegeben war.

3.2 Tabelle 1

lfd. Nr.	Name	Alter	Geschl.	Krh.Dauer in Jahren	Diagnose
1	I.L.	20	w	1	R*
2	R.H.	24	w	3	R
3	B.W.	32	w	7	R + A.br.*
4	D.D.	29	w	2	R
5	G.K.	61	w	5	R
6	M.S.	31	w	7	R
7	C.E.	34	w	1	R + A.br.
8	I.L.	20	w	2	R
9	D.T.	32	w	4	R
10	V.R.	21	w	10	R
11	S.K.	26	w	7	R
12	A.F.	21	w	4	R + A.br.
13	K.S.	17	w	1	R
14	M.W.	32	w	1	R
15	I.D.	42	w	4	R + A.br.
16	J.U.	17	w	2	R
17	U.K.	47	w	2	R
18	M.B.	21	w	1	R
19	G.M.	51	w	10	R + A.br.
20	E.G.	67	w	4	R
21	H.B.	31	w	1	R. + A.br.
22	K.T.	25	w	5	R + A.br.
23	G.P.	31	w	1	R
24	B.S.	17	w	5	R + A.br.
25	C.S.	9	w	6	R
26	E.T.	10	w	1	R + A.br.
27	A.W.	15	w	2	R

* R = Rhinitis A.br. = Asthma bronchiale

lfd. Nr.	Name	Alter	Geschl.	Krh.Dauer in Jahren	Diagnose
28	F.Z.	54	w	5	R
29	K.H.	30	w	4	R + A.br.
30	S.G.	27	w	1	R + A.br.
31	B.B.	21	w	18	R + A.br.
32	C.H.	28	w	1	R + A.br.
33	H.H.	63	w	2	R
34	S.O.	23	w	12	R
35	L.N.	49	w	3	R
36	W.A.	32	m	3	R
37	W.R.	16	m	1	R + A.br.
38	K.P.	50	m	7	R + A.br.
39	G.K.	55	m	10	R + A.br.
40	K.W.	32	m	10	R
41	D.G.	13	m	4	R
42	E.F.	39	m	39	R + A.br.
43	W.B.	22	m	3	R + A.br.
44	G.E.	54	m	40	R
45	T.K.	15	m	8	R
46	W.K.	41	m	4	R
47	M.P.	31	m	2	R + A.br.
48	H.P.	48	m	2	R + A.br.
49	M.W.	11	m	5	R
50	G.O.	49	m	2	R
51	K.S.	43	m	1	R
52	E.S.	67	m	2	R
53	P.D.	62	m	20	R + A.br.
54	W.S.	37	m	6	R
55	P.L.	31	m	11	R
56	H.S.	47	m	6	R + A.br.
57	H.A.	41	m	2	R

3.3 Untersuchungsgang

3.3.1 Allergologische Diagnostik

Die Antigendifferenzierung erfolgte in der üblichen Weise mit der Prick- und Intracutantechnik (23). In Zweifelsfällen wurde zum Nachweis der Aktualität des Allergens ein Provokationstest durchgeführt. Die endgültige Diagnose wurde auf Grund der Anamnese, der Hautteste und/oder des Provokationstestes gestellt. Verwendet wurden entsprechende Allergenextrakte der Fa. „Allergopharma J. Ganzer KG".

3.3.2 Sekretgewinnung

Bei beiden Kollektiven wurden je drei Nasensekretproben untersucht und verglichen.
Die erste Probe wurde von der unbeeinflußten Nasenschleimhaut entnommen, indem zur Sekretentfernung ein in physiol. Kochsalzlösung getränkter Baumwolltampon für zehn Minuten in den unteren Nasengang eingelegt wurde. Der sekretgetränkte Tampon wurde anschließend entnommen und mit zwei Milliliter Boratpufferlösung (0,05 M, pH 8,0) eluiert. Aus diesem Eluat wurden die A-Werte ermittelt.
Zur Erlanung der Leerprovokationswerte wurde ein mit 0,05 ml physiol. Kochsalzlösung getränkter Watteträger zwischen unterer Nasenmuschel und Septum des anderen Nasenostiums eingebracht und funf Minuten dort belassen. Danach wieder Einlage eines Tampons mit physiol. NaCl-Lsg. für zehn Minuten und Eluierung mit Boratpufferlösung. (Wert B).
Nach zehnminütiger Pause wurde im kontralateralen Nasenostium eine Antigenprovokation mit 0,05 ml unverdünntem Antigenextrakt, der auf einen Watteträger aufgebracht war, durchgeführt. Der Wattetrager wurde bis zum Auftreten ausgeprägter klinischer Erscheinungen wie Niesattacken oder starker Rhinorrhoe, jedoch

längstens bis zu zwei Minuten, im unteren Nasengang belassen. Anschließend erneute Einlage eines in Kochsalzlösung getauchten Baumwolltampons für zehn Minuten und Eluierung in Boratpufferlösung. (Wert C)
Als Kriterien für den Ausfall der Provokationsteste wurden bewertet:
das Ausmaß der Rhinorroe

(Ø) Keine Hypersekretion im Vergleich zur Kontrollprovokation mit physiol. Kochsalzlösung
(+) Deutliche Hypersekretion
\+ Starke Hypersekretion (Sekret läuft aus der Nase)

der Grad der Irritation

(Ø) Kein subjektiver Unterschied zur Kontrollprovokation
(+) Juckreiz
\+ Niesattacke

die Stärke der Schleimhautschwellung

(Ø) Kein subjektiver und rhinoskopisch objektivierbarer Unterschied zur Kontrollprovokation
(+) subjektive Beeinträchtigung der Nasenatmung, objektive Schleimhautschwellung
\+ subjektiv und objektiv völlige Blockierung des betroffenen Nasenganges

3.3.3 Inhibitorbestimmung:

Das Prinzip der Methode beruht auf der Hemmbarkeit der trypsinbedingten Spaltung von N-alpha-benzoyl-arginin-p-nitro-anilid (BAPA) durch Inhibitorhaltiges Nasensekret.
Entsprechend der von HOCHSTRASSER (9) angegebenen Methode wurde die Inhibitorkonzentration aus den Extinktionsänderungen im Vergleich zum Trypsinleerwert (Ansatz ohne Inhibitor) berechnet, wobei definitionsgemäß diejenige Inhibitormenge, die

die proteolytische Wirkung von 1 µg Trypsin hemmt, als 1 Inhibitor-Millieinheit (ImU) bezeichnet wurde.
Für die photometrische Bestimmung (Photometer Eppendorf) wurden jeweils 10 µg TPCK-behandeltes Trypsin (gelöst in 0,2 ml 0,0025 n HCl) mit 0,2 ml eluiertem Nasensekret und 1,6 ml Triäthanolamin zwei Minuten in einer Küvette (d = 1 cm) vorinkubiert. Danach wurde 1 ml BAPA zugefügt und die Extinktionsabnahme minütlich bei 405 nm bestimmt.
Es wurden je zwei Ansätze jeder Probe gemessen und der Mittelwert zur Inhibitorbestimmung herangezogen. Die in den nachfolgenden Tabellen aufgeführten Inhibitorwerte sind in I mU/mg Eluatprotein angegeben.

3.3.4 Proteinbestimmung:

0,05 ml eluiertes Nasensekret wurden mit 1,0 ml 2,5 n NaOH 60 Minuten im kochenden Wasserbad hydrolysiert. Danach wurden 1,0 ml 30% Essigsäure und 2 ml Ninhydrinreagenz (8 g Ninhydrin in 200 ml 4 n Na-Acetatpuffer, pH 5; 50 mg $SnCl_2$) hinzugefügt. Nach weiteren dreißig Minuten Hinzugabe von 5 ml eines Propanol-Wassergemisches im Verdünnungsverhältnis 1:1. Messung der Extinktion bei 578 nm (Photometer Eppendorf).

Zur Bestimmung verwendete Reagenzien:
N-benzoyl-DL-arginin-4-nitroanilid-hydrochlorid (Fa. Merck)
Trypsin (vom Rind) TPCK-behandelt, lyophilisiert,
2,0 U/mg (Fa. Merck)
Albumen ovi siccum pulv.subt. (Fa. Merck)
Die Maßlösungen wurden in der Apotheke des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses und im Institut für anorganische Chemie der FU Berlin hergestellt.

4 Statistische Auswertung

Die Versuchspersonen wurden für die statistischen Untersuchungen in folgende Untergruppen eingeteilt: Das Patienten- und Kontrollkollektiv wurde in Frauen und Männern aufgeteilt. Das Krankengut wurde weiterhin nach verschiedenen Gesichtspunkten aufgegliedert, um eventuell bestehende Unterschiede aufzudecken. Diese Untergruppen wurden wie folgt untereinander verglichen:
Lebensalter 5–15 Jahre, 16–35 Jahre, über 35 Jahre.
Krankheitsdauer bis 4 Jahre, über 4 Jahre.
Reine Rhinitis, Rhinitis u. Asthma bronchiale.
Provo-Test schwach positiv, stark positiv.
Rhinorrhoe schwach positiv, stark positiv.
Irritation schwach positiv, stark positiv.
Schwellung schwach positiv, stark positiv.

A, B und C bedeuten:
A Leerwert (Ausgangswert)
B Kontrollprovokation mit physiol. Kochsalzlösung
C Antigenprovokation (Hausstaub)

Der erste Schritt in der Auswertung der Ergebnisse war die Bestimmung des Maximums, des Minimums, des Medianwertes und des 80%-Bereiches. Die Angabe der Werte erfolgt in I mU/ml. (siehe Tab. 1).
Weiterhin war zu prüfen, ob innerhalb der einzelnen Kollektive beim Vergleich der Untergruppen miteinander signifikante Reaktionsunterschiede auftreten. Als Test wurde der Zeichentest angewandt. Hierbei wurde für jeden Untersuchten jeweils die Differenz der Inhibitoraktivitäten zwischen den einzelnen Untersuchungen berechnet. Es wurde A gegen B, A gegen C und B gegen C statistisch ausgewertet. Je nachdem, welche Tendenzen sich dabei zeigten, konnten unterschiedliche Reaktionsweisen gesichert werden. In den Tabellen sind die eventuellen Unterschiede mit der Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit in Prozent aufgeführt. (Siehe Tab. 2)

Als Drittes werden die einzelnen Kollektive sowohl untereinander, als auch mit den einzelnen Kontrollkollektiven verglichen. Dabei fand der Wilcoxon-Test für zwei Stichproben Anwendung. Als obere Signifikanz der Irrtumswahrscheinlichkeit bei zweiseitiger Fragestellung wurde die 10%-Grenze festgesetzt. (Siehe Tab. 3)

5 Ergebnisse

In der Tabelle 1 sind die gefundenen Meßwerte (Leerwert A, Kontrollprovokation B, Antigenprovokation C) unter den genannten verschiedenen Gesichtspunkten zusammengefaßt. Tabelle 2 und 3 zeigen die Ergebnisse der statistischen Auswertung (Zeichentest, Wilcoxontest)

Tabelle 1

		A	B	C
Kontrollkollektiv				
n=20	Min	2,5	5,4	6,3
	Max	32,7	39,4	39,6
	Med	14,65	12,4	17,35
	80%	5,2–23,7	8,5–27,5	9,8–33,0
Gesamtkollektiv				
Krankengut	Min	0	0	0
n=57	Max	48,8	43,3	53,3
	Med	14,8	18,5	19,9
	80%	6,0–28,8	8,7–30,9	5,9–35,2
männl. Patienten				
n=22	Min	0	0	0
	Max	31,4	30,9	39,8
	Med	11,85	15,3	16,85
	80%	3,5–25,5	6,4–29,1	5,0–30,6
weibl. Patienten				
n=35	Min	0,6	0	0
	Max	48,8	43,3	53,3
	Med	14,9	22,5	24,6
	80%	10,0–30,6	10,2–39,2	12,9–36,4

		A	B	C
Lebensalter				
5–15 Jahre	Min	6,8	8,7	6,9
n=6	Max	25,5	23,7	24,7
	Med	12,6	15,75	16,65
	80%	10,1–22,9	10,2–22,5	14,3–18,0
Lebensalter				
16–35 Jahre	Min	0,6	0	0
n=28	Max	43,1	43,3	40,6
	Med	15,5	20,5	20,55
	80%	9,8–25,9	8,9–30,2	5,9–34,3
Lebensalter				
über 35 J.	Min	0	0	0
n=23	Max	48,8	40,0	53,3
	Med	12,8	18,3	19,5
	80%	1,8–31,4	8,0–30,9	5,0–35,2

		A	B	C
Krankheitsdauer bis 4 Jahre n=33	Min	0,6	0	0
	Max	48,4	43,3	40,4
	Med	18,2	23,7	22,7
	80%	7,5–31,4	6,8–40,8	4,0–35,2
Krankheitsdauer über 4 Jahre n=24	Min	0	0	0
	Max	30,6	30,9	53,3
	Med	10,7	16,8	17,6
	80%	1,8–24,1	8,7–24,5	6,9–36,4
Rhinitis n=35	Min	0,6	5,4	2,9
	Max	48,8	43,3	53,3
	Med	17,0	18,8	18,0
	80%	7,5–31,3	10,0–40,8	8,4–36,4
Rhinitis + Asthma br. n=22	Min	0	0	0
	Max	28,5	29,1	30,6
	Med	12,7	18,4	21,6
	80%	1,0–24,1	6,4–28,2	5,0–29,2

		A	B	C
Provo-Test schwach pos. n=20	Min	0	0	0
	Max	34,0	30,9	53,3
	Med	10,9	15,75	14,75
	80%	1,0–25,4	5,4–30,2	4,0–30,6
Provo-Test stark pos. n=37	Min	0,6	6,4	2,9
	Max	48,4	43,3	40,6
	Med	17,0	21,5	22,7
	80%	10,0–28,8	10,2–39,2	12,1–36,4
Rhinorrhoe schwach pos. n=13	Min	0	0	0
	Max	34,0	30,9	53,3
	Med	12,9	15,9	18,0
	80%	0–30,6	6,8–30,8	5,0–29,1
Rhinorrhoe stark pos. n=43	Min	0,6	0	0
	Max	48,4	43,3	40,6
	Med	16,2	19,5	22,2
	80%	6,0–28,8	10,0–39,2	5,9–36,4

		A	B	C
Irritation schwach pos. n=33	Min	0	0	0
	Max	43,1	42,8	53,3
	Med	14,4	18,3	16,9
	80%	1,0–28,8	6,8–30,9	3,9–35,2
Irritation stark pos. n=20	Min	3,5	10,0	3,0
	Max	48,4	43,3	40,6
	Med	20,6	22,0	28,7
	80%	10,0–31,3	10,2–39,2	12,1–36,4
Schwellung schwach pos. n=14	Min	0	0	0
	Max	34,0	30,9	53,3
	Med	10,65	23,35	17,2
	80%	1,0–30,6	5,4–30,8	4,0–35,2
Schwellung stark pos. n=42	Min	0	0	0
	Max	48,4	43,3	40,6
	Med	15,0	18,5	21,6
	80%	7,5–28,8	10,0–39,2	6,9–36,4

Zeichentest

Tabelle 2

	A gegen B	A gegen C	B gegen C
Kontrollkollektiv gesamt	–	A kl.C 1%	B kl.C 5%
männl. Kontroll-kollektiv	–	–	–
weibl. Kontroll-kollektiv	–	A kl.C 1%	B kl.C 5%
ges. Krankengut	A kl.B 1%	A kl.C 1%	–
männl. Patienten	–	–	–
weibl. Patienten	A kl.B 1%	–	–
Lebensalter 5–15 Jahre	–	–	–
Lebensalter 16–35 Jahre	–	A kl.C 1%	–
Lebensalter über 35 Jahre	–	A kl.C 5%	–
Krankheitsdauer bis 4 Jahre	–	A kl.C 5%	–
Krankheitsdauer über 4 Jahre	A kl.B 5%	A kl.C 1%	–
Rhinitis	A kl.B 1%	A kl.C 1%	–
Rhinitis und Asthma bronch.	–	A kl.C 1%	–

	A gegen B	A gegen C	B gegen C
Provo-Test schwach pos.	–	A kl.C 5%	–
Provo-Test stark pos.	–	A kl.C 1%	–
Rhinorrhoe schwach pos.	A kl.B 5%	A kl.C 1%	–
Rhinorrhoe stark pos.	–	A kl.C 1%	–
Irritation schwach pos.	A kl.B 1%	A kl.C 1%	–
Irritation stark pos.	–	A kl.C 5%	–
Schwellung schwach pos.	–	–	–
Schwellung stark pos.	A kl.B 1%	A kl.C 1%	–

Tabelle 3

Wilcoxon-Test

Kontrollkollektiv gegen Patientenkollektiv	A	B	C
	–	–	–
männl. Kontrolle gegen männl. Patienten	–	–	–
weibl. Kontrolle gegen weibl. Patienten	–	5% 1 kl.2	–
Kontrolle gesamt gegen Krankheitsdauer bis 4 J.	–	5% 1 kl.2	–
gegen Krankheitsdauer ü. 4 J.	–	–	–
Kontrolle gegen Lebensalter 5–15 J.	–	–	–
gegen Lebensalter 16–35 J.	–	10% 1kl.2	–
gegen Lebensalter ü. 35 J.	–	–	–

	A	B	C
Kontrolle gesamt gegen Rhinitis	–	5% 1 kl.2	–
gegen Rhinitis u. Asthma br.	–	–	–
gegen Provo-Test schwach pos.	–	–	–
gegen Provo-Test stark pos.	–	2% 1 kl.2	–
gegen Rhinorrhoe schwach pos.	–	–	–
gegen Rhinorrhoe stark pos.	–	5% 1 kl.2	–
gegen Irritation schwach pos.	–	–	–
gegen Irritation stark pos.	5% 1 kl.2	5% 1 kl.2	–
gegen Schwellung schwach pos.	–	–	–
gegen Schwellung stark pos.	–	10% 1 kl.2	–

	A	B	C
männl. Patienten gegen weibl. Patienten	10% 1 kl.2	5% 1 kl. 2	5% 1 kl.2
Lebensalter 5–35 J. gegen Lebensalter über 35 J.	–	–	–
Krankheitsdauer bis 4 J. gegen Krankheitsdauer über 4 J.	1% 1 gr.2	5% 1 gr.2	–
Rhinitis gegen Rhinitis u. Asthma br.	10% 1 gr.2	–	–
Provo-Test schwach pos. gegen Provo-Test stark pos.	5% 1 kl.2	5% 1 kl.2	2% 1 kl.2
Rhinorrhoe schwach pos. gegen Rhinorrhoe stark pos.	–	–	–
Schwellung schwach pos. gegen Schwellung stark pos.	–	–	–

6 Besprechung der Ergebnisse

Insgesamt wurde bei 35 weiblichen und 22 männlichen Patienten mit einer Hausstauballergie (Rhinitis allergica) der Inhibitorgehalt im Nasensekret untersucht. Die Ergebnisse wurden mit den Befunden von 20 nasengesunden Probanden verglichen. Die Geschlechts- und Altersstruktur ergab eine gute Vergleichbarkeit beider Kollektive.
Der durchschnittliche Inhibitorgehalt (ImU/mg sezerniertes Protein) lag beim Krankenkollektiv bei 14,8 (Streuung 0–48,8). Auf einen unspezifischen Reiz mit physiologischer Kochsalzlösung reagierte die chronisch irritierte Schleimhaut bei diesen Patienten mit einem durchschnittlichen Anstieg um 3,7 und auf die Provokation mit dem spezifischen Antigen mit einem weiteren Ansteigen um 1,4; der Gesamtanstieg beträgt also 5,1. Vergleicht man diese drei Werte mittels des Zeichentestes, so ist B gegenüber A erhöht, ebenso C gegenüber A. Der durchschnittliche Ausgangswert des Kontrollkollektivs lag bei 14,65, die Nasenschleimhaut reagierte auf den Kochsalzreiz mit einem Abfall auf 12,4 und auf den für dieses Kollektiv unspezifischen Reiz mit Hausstaub mit einem Anstieg der Inhibitoraktivität auf 17,35. Im Wilcoxon-Text ergibt sich keine statistische Signifikanz, das heißt, die erkrankte und die gesunde Nasenschleimhaut unterscheiden sich nicht in ihrer Reizantwort.

Betrachtet man das weibliche und das männliche Patienten-Kollektiv isoliert, so finden sich unterschiedliche Reaktionsweisen. Bei den weiblichen Patienten liegt der Ausgangswert bei 14,9, steigt auf den unspezifischen Reiz auf 22,5 und auf das spezifische Antigen auf 24,6 an. Im Zeichentest ist A kleiner B und B kleiner C.
Die männlichen Patienten haben einen Ausgangswert von 11,85 und Provokationswerte von 15,3 bzw. 16,85. Es ergibt sich keine Tendenz im Zeichentest.

Das weibliche Kontrollkollektiv zeigt nach einem Ausgangswert von 13,2 einen Rückgang der Aktivität nach NaCl-Reiz auf 11,65 und steigt nach Hausstaubexposition auf 17,4 an. Das männliche Kontrollkollektiv zeigt nach dem Initialwert von 15,95 eine Aktivitätserhöhung auf 18,5, um nach Hausstaubexposition auf 17,35 zurückzugehen.

Im direkten Vergleich der weiblichen Kollektive im Wilcoxon-Test ist lediglich der B-Wert der Kontrolle gegenüber dem der Erkrankten deutlich erniedrigt, das heißt, die erkrankte Nasenschleimhaut reagiert stärker auf einen unspezifischen Reiz als die gesunde.

Der direkte Vergleich der männlichen Kollektive erbringt keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Wird der Vergleich nach Altersgruppen durchgeführt, so zeigt sich, daß die Reaktivität der Nasenschleimhaut nicht vom Alter abhängig ist, da auch im direkten Vergleich untereinander die in verschiedene Altersstufen aufgeteilten Patientenkollektive keine signifikant divergierenden Werte erkennen lassen.

Interessant sind die Ergebnisse der Untersuchungen bezüglich der Inhibitorkonzentration in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer. Dazu wurde das Patientengut in zwei Untergruppen eingeteilt, und zwar in eine Krankheitsdauer bis vier Jahre und über vier Jahre. Diese Abgrenzung wurde gewählt, damit die resultierenden Kollektive vergleichbare Patientenzahlen enthielten. Bei den länger Erkrankten findet sich ein deutlich erniedrigter Inhibitorausgangswert (10,7), die Reaktion auf die physiologische NaCl-Lösung ist deutlich (16,8) und ein weiterer Anstieg auf 17,6 erfolgt nach Antigenprovokation. Bei den kürzer Erkrankten beträgt der Basiswert 18,2, die Schleimhautreaktivität auf den unspezifischen Reiz weist einen Durchschnittswert von 23,7 auf, jedoch erfolgt auf die Hausstaubprovokation ein Aktivitätsabfall auf 22,7. Vergleicht

man die A, B und C Werte miteinander im Wilcoxon-Test, so finden sich die A und B Werte der länger Erkrankten signifikant erniedrigt. Damit erscheint es gesichert, daß es, ähnlich wie bei den chronischen, entzündlich bedingten Rhinopathien (19), zu einer Aktivitätsminderung des Inhibitors der Nasenschleimhaut kommt.

Bei den kombiniert Erkrankten (Rhinitis und Asthma bronchiale) liegt der initiale Inhibitorspiegel bei 12,7, die Provokationsreaktionen bei 18,4 bzw. 21,6. Im Zeichentest ist A kleiner C. Die reine Rhinitis weist einen Leerwert von 17,0 auf, die Reizantworten liegen bei 16,8 und 18,0. Der Zeichentest zeigt A gegenüber B und C vermindert. Der direkte Vergleich ergibt eine aussagekräftige Verminderung des Ausgangswertes der kombiniert Erkrankten.

Die Patienten, die auf den Provo-Test schwach positiv reagieren, weisen auch erniedrigte Initialspiegel auf (10,9). Die Konzentration steigt nach Kochsalz auf 15,75 an und fällt nach der Antigenexposition auf 14,75 ab. Dieser Abfall zeigt im Zeichentest jedoch keine statistische Signifikanz. Bei den auf den Provo-Test stark reagierenden Erkrankten findet sich ein Ausgangswert von 17,0, die Reizantworten weisen Werte von 21,5 und 22,7 auf. Im Zeichentest ergibt sich eine statistische Relevanz nur im Vergleich A gegen C, der Wilcoxon-Test beweist im direkten Vergleich beider Untergruppen eine signifikante Erniedrigung aller drei Werte bei den Patienten mit einer schwach positiven Reaktion.

Bei einer schwach positiven Rhinorrhoe finden sich alle drei Werte gegenüber denen der stark positiven Rhinorrhoe erniedrigt. Im Zeichentest ist jeweils A kleiner C und bei den schwach positiven zusätzlich A kleiner B. Daraus erfolgt im Wilcoxon-Test jedoch noch keine Signifikanz.

Beim Vergleich der stark positiven Irritation der Nasenschleimhaut mit der schwach positiven und dem Vergleich der stark und schwach positiven Schleimhautschwellung zeigt sich zwar eine

Tendenz im Zeichentest, im direkten Vergleich finden sich aber auch hier noch keine Signifikanzen.

Zusammenfassend können folgende auffallende Befunde erhoben werden:

1. Bei Frauen reagiert die erkrankte Nasenschleimhaut stärker auf eine unspezifischen Reiz als bei Gesunden. Bezogen auf das Gesamtkollektiv ist dieser Unterschied jedoch nicht nachweisbar.
2. Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als vier Jahren zeigen erniedrigte Ausgangswerte und eine verminderte Reizantwort auf den unspezifischen Reiz. Es kommt also mit zunehmender Erkrankungsdauer zu einem statistisch signifikanten Absinken des spezifischen Proteinaseninhibitorspiegels der Nasenschleimhaut. Das Zustandekommen dieser Veränderung könnte auf einfache Weise durch reaktive Veränderungen der Nasenschleimhaut erklärt werden, da es im Verlauf der Krankheit häufig zu Superinfektionen und damit trophischen Störungen kommt. Inhibitorstörungen bei Infektrhinopathien sind bekannt [REICHERT et al. (19)], bei Ozaenakranken erliegt die Hemmstoffproduktion fast völlig [REICHERT u. HOCHSTRASSER (20)]. Welche Folgen der fehlende Inhibitorschutz für ein Organ haben kann, ist für den Bereich der Lunge bereits eingehend untersucht. Der erbliche Mangel an alpha$_1$-AT führt in den meisten Fällen zu einem primären, panlobulären Lungenemphysem [LAURELL u. ERIKSSON (17), BRISCOE (2), HAAS (5)]. Als Ursache wird eine ungenügende Hemmung leukozytärer Proteasen angesehen. Setzt man diese Verhältnisse bei der Lunge in Beziehung zu denen bei der allergischen Rhinitis, so erhebt sich die Frage, ob der Inhibitormangel lediglich die Folge der Erkrankung ist, oder ob es sich um eine primäre, partielle Störung der Synthese handelt. Man könnte von der erniedrigten Hemmaktivität einen ähnlichen kausalen, zumindest aber einen begünstigenden Effekt erwarten. Die Klärung dieser Fragen bleibt weitergehenden Untersuchungen vorbehalten.

3. Bei Patienten, bei denen die allergische Rhinitis mit einem allergischem Asthma bronchiale kombiniert auftritt, sind die Ausgangswerte im Vergleich zu den Patienten, die nur eine allergische Rhinitis aufweisen, deutlich erniedrigt. Auch hier findet sich eine Krankheitsdauer über vier Jahre, so daß sich ein gleiches Verhalten wie bei dem Patientenkollektiv mit einer Krankheitsdauer über vier Jahre, bei dem eine statistische Signifikanz vorhanden ist, abzeichnet. Zusätzliche Untersuchungen des Bronchialsekretes sollten vorgenommen werden, um zu klären, ob diese Erkrankten auch eine Erniedrigung des niedermolekularen Proteinaseninhibitors oder des alpha$_1$-AT im Sputum aufweisen.

4. Patienten mit einer schwach positiven Provokationsantwort zeigen verringerte Werte. Der gleiche Befund findet sich bei dem Symptom Rhinorrhoe, während für Irritation und Schwellung nur die Tendenz nachweisbar ist. Daraus ist abzuleiten, daß diese Patienten entweder einen geringeren Sensibilisierungsgrad oder eine verringerte Spannbreite in ihrer Reizantwort aufweisen, daß heißt, daß auch eine funktionelle Einbuße für die üblichen Schleimhautreaktionen auf den antigenen Reiz vorliegt.

Die vorgelegte Untersuchung macht wahrscheinlich, daß mit zunehmender Krankheitsdauer der Proteinaseninhibitorgehalt im Nasensekret abnimmt, und daß eine Doppelbelastung durch Rhinitis und Asthma bronchiale eine frühere Erschöpfung der Leistungsfähigkeit der Schleimhaut bewirkt. Parallel zu diesen Befunden läuft die aktuelle Leistung der Schleimhaut in Bezug auf die Antigenexposition. Die Frage, ob es sich hierbei um eine Folge der Erkrankung handelt, oder um eine primäre Synthesestörung, kann abschließend nicht beantwortet werden. In Parallele zu den vorliegenden Befunden bei entzündlichen Rhinopathien [REICHERT (19), REICHERT u. HOCHSTRASSER (20)] ist wohl jedoch der erste Mechanismus anzunehmen. Die vorliegenden Untersuchungen über alpha$_1$-AT könnten in die andere Richtung deuten

[LAUREL L u. ERIKSSON (17), BRISCOE (2), HAAS (5), SHARP et al. (22), CHRISTEN et al. (4), KAISER et al. (16)]; zum Ausschluß des gleichen Verhaltens auch für die untersuchten Proteinaseninhibitoren wären am besten Untersuchungen bei Kindern allergischer Eltern geeignet, die noch keine klinisch manifeste Symptomatik im Sinne einer allergischen Rhinitis aufweisen.

7 Zusammenfassung

Menschliches Nasensekret enthält größere Mengen eines polyvalenten, niedermolekularen Proteinaseninhibitors, der neben Trypsin und Chymotrypsin Leukozytenproteasen zu hemmen vermag. Das Verhalten dieses Inhibitors wurde bei 57 Patienten untersucht, die an einer nachgewiesenen ganzjährigen allergischen Rhinitis (Hausstauballergie) litten. Die Erkrankung trat teils als reine Rhinitis, teils in Kombination mit einem Asthma bronchiale, auf. Das Patientengut wurde in verschiedene Kollektive aufgeteilt und die Ergebnisse mit denen eines aus zwanzig Nasengesunden bestehenden Kontrollkollektivs verglichen.

Im Nasensekret fand sich mit zunehmender Erkrankungsdauer eine signifikante Erniedrigung des Inhibitorspiegels. Ob diesem Befund eine Schleimhautschädigung mit Produktionsstörung infolge der Zerstörung der sekretorischen Zellen zu Grunde liegt, oder ob die Krankheit primär Folge eines Proteinaseninhibitormangels ist, kann durch die vorgelegte Untersuchung nicht beantwortet werden.

Die Patienten, die zusätzlich an einem Asthma bronchiale leiden, weisen gegenüber den Patienten, die nur unter Rhinitis leiden, verminderte Werte auf, so daß diese Doppelbelastung von Bedeutung zu sein scheint.

8 Literaturverzeichnis

1 ABILDGARD, U.:
Purifikation of two progressiv Antithrombins of Human Plasma. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 19, 190 (1967).

2 BRISCOE, W.A.:
A Case of inherited Deficiency of Serum alpha$_1$-Antitrypsin associated with pulmonary Emphysema. Amer. Rev. resp. Dis. 94, 529 (1966).

3 BROWN, C.:
Crystallisations and Properties of a Glycoprotein isolated from Human Plasma. J. Am. Chem. Soc. 76, 4244 (1954).

4 CHRISTEN, H., BAU, J., HALSBAND, H.:
Hereditary Alpha$_1$-Antitrypsin Deficiency Associated with Congenital Extrahepatic Bile Duct Hypoplasia. Klin. Wschr. 53, 90–91 (1975).

5 HAAS, C.:
Frühes Lungenemphysem und Alpha$_1$-Antitrypsinmangel. Münch. med. Wschr. 116, 13, 173–176 (1974).

6 HEIDE, K.:
An inter-alpha trypsin inhibitor of human serum. Clin. Chim. Acta. 11, 82 (1965).

7 HEIMBURGER, N.:
Proteinase Inhibitors of Human Plasma. Proceedings of the International Research Conference on Proteinase Inhibitors. Munich 1970, Walter de Gruyter.

8 HEIMBURGER, N.:
Charakterisierung von alpha$_1$-x-Glycoprotein als Chymotrypsininhibitor des Humanplasmas. Clin. Chim. Acta 12, 116 (1965).

9 HOCHSTRASSER, K., HAENDLE, H., WERLE, E.:
Über Vorkommen und Eigenschaften eines Proteinaseninhibitors im menschlichen Nasensekret. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 352, 954 (1971).

10 HOCHSTRASSER, K., REICHERT, R., SCHWARZ, S., WERLE, E.:
Isolierung und Charakterisierung eines Proteinaseninhibitors aus menschlichem Bronchialsekret. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 353, 221–226 (1972).

11 HOCHSTRASSER, K.:
Zur Frage der gleichzeitig vorhandenen proteolytischen und antiproteolytischen Aktivität im Sputum bei obstruktiven Atemwegserkrankungen. Respiration, 31, 343–349 (1974).

12 HOCHSTRASSER, K., BICKEL, G., REICHERT, R., FEUTH, H., MECKL, D.:
Nachweis von Proteinaseninhibitoren im Intestinaltrakt von Mensch und Hund. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 10. Jg., 450–452 (1972).

13 HOCHSTRASSER, K., FEUTH, H., STEINER, O.:
Zur Charakterisierung der säurestabilen Proteinaseninhibitoren aus Humanplasma. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 354, 927–932 (1973).

14 HOCHSTRASSER, K., FEUTH, H., FALL, J., KEMKES, B.:
Säurestabile Proteinaseninhibitoren im Blutplasma bei verschiedenen Nephropathien. Klin. Wschr. 52, 1015–1017 (1974).

15 HOCHSTRASSER, K., FEUTH, H., KEMKES, B., FALL, J., WERLE, E.:
Das Verhalten der säurestabilen Proteinasenonhibitoren im Serum und Harn nach Nierentransplantationen. Klin. Wschr. 52, 1018–1020 (1974).

16 KAISER, D., RENNERT, O.M., JOLLER-JEMELKA, H., GÖTZE, H., SOLLBERGER, H., KEHRLI, P.:
alpha$_1$-Antitrypsinmangel: Kombination von Lungenemphysem und Lebercirrhose im frühen Kindesalter. Klin. Wschr. 53, 117–124 (1975).

17 LAURELL, C.-B., ERIKSSON, S.:
The electrophoretic alpha$_1$-globulin pattern of serum in alpha$_1$-Antitrypsin Deficiency. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 15, 132–140 (1963).

18 PENSKY, J.:
Human Serum Inhibitor of C'1 Esterase: Identity with alpha$_2$-Neuraminglycoprotein. Science 163, 698 (1969).

19 REICHERT, R., HOCHSTRASSER, K., WERLE, E.:
Veränderungen des Proteinaseninhibitorspiegels im menschlichen Nasensekret im Verlauf verschiedener Rhinopathien. Z. Laryng. Rhinol. 51, 73–80 (1972).

20 REICHERT, R., HOCHSTRASSER, K.:
Proteinaseninhibitormangel im Nasensekret des Ozaenakranken. Arch. klin., exp. Ohr-, Nas-, Kehlkopfhlk. 201, 11–16 (1972).

21 REICHERT, R.:
Nachweis eines niedermolekularen Proteinaseninhibitors im menschlichen Bronchialsekret. Z. Laryng. Rhinol. 51, 190–193 (1972).

22 SHARP, H.L., BRIDGES, R.A., KRIVIT, W., FREIER, E.F.:
Cirrhosis associated with alpha$_1$-antitrypsin deficiency: A previously unrecognized inherited disorder. J. Lab. Clin. Med. 73, 954 (1969).

23 RUPPERT v., W.R.:
Rhinitisfibel. Schwarzeckverlag, München (1971).

9 Lebenslauf

Am 24. August 1947 wurde ich in Berlin als Sohn des Arztes Dr. Albert Dölling und seiner inzwischen verstorbenen Ehefrau Ingeborg, geboren. In Berlin-Lichterfelde besuchte ich die Grundschule und wechselte nach der vierten Klasse auf das Lilienthal-Gymnasium über, an dem ich 1967 das Abitur bestand. Ich erhielt die Zulassung zum Medizinstudium an der Freien Universität. Dort legte ich 1974 das Staatsexamen ab. Es folgten acht Monate Medizinalassistentenzeit auf der Chirurgie im Königswarter-Krankenhaus in Berlin-Lichterfelde. Die interne Zeit absolvierte ich im Wenckebach-Krankenhaus in Berlin-Tempelhof. Danach wurde die Approbation als Arzt ausgesprochen. Zur Zeit arbeite ich als Assistenzarzt im Krankenhaus Waldfriede in Berlin-Zehlendorf auf der chirurgischen Abteilung. Mein Berufsziel ist das eines Facharztes für Chirurgie.

Danksagung

Für die Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit und die Führung bis zum Abschluß derselben, danke ich herzlich Herrn Prof. Dr. med. Gert Kunkel.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. med. R. Rudolph bedanken, für die unermüdliche Hilfe bei der praktischen Durchführung der Arbeit.

Frau Schmidt vom Institut für Medizinische Statistik an der FU Berlin sei für ihre Mithilfe bei der statistischen Auswertung gedankt.